

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Диагностика и лечение острого стрептококкового фарингита у детей

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии НЦЗД, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 09.10.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Острый стрептококковый фарингит диагностируют у 15–30% пациентов, обратившихся в медицинское учреждение с лихорадкой и болью в горле. Обычно локальная инфекция протекает относительно легко, но в ее исходе возможны серьезные гнойные и иммунопатологические осложнения. Несмотря на высокую частоту и распространенность болезни, до настоящего времени вопросы диагностики и лечения стрептококкового тонзиллита и фарингита остаются предметом широкой дискуссии. В обзоре литературы освещаются современные принципы диагностики, возможности экспресс-тестов для выявления инфекции *Streptococcus pyogenes*, а также выбор антибактериальной терапии острого стрептококкового фарингита, основанный на данных доказательных исследований и систематических обзоров. Акцентируются наиболее обсуждаемые вопросы лечения, в том числе схемы курсов антибиотикотерапии, эффективность тонзиллэктомии при хроническом и рецидивирующем тонзиллите.

Ключевые слова: стрептококковый фарингит, дети, диагностика, лечение, *Streptococcus pyogenes*, экспресс-тесты.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 104–111)

104

ВВЕДЕНИЕ

Этиологическим фактором стрептококкового фарингита являются бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который включает всего один вид — *Streptococcus pyogenes*. Уже из названия бактерии очевидно, что она вызывает гнойные инфекции. Стрептококковый фарингит (в нашей стране приняты также термины «ангина» и «стрептококковый тонзиллит») следует отнести к сравнительно нетяжелым бактериальным инфекциям, однако он может вызывать серьезные гнойные осложнения, такие как перитонзиллярный абсцесс, флегмона шеи, мастоидит, шейный лимфаденит, и инициировать постинфекционный иммунопатологический процесс. Установлена связь между инфекцией *S. pyogenes* и развитием ревматических пороков сердца, острого гломерулонефрита, ревматической лихорадки, хореи Сиденгама (неврологические проявления ревматической лихорадки), а также обсессивно-компульсивных расстройств и тиков (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus, PANDAS-синдром) [1].

Стрептококковый фарингит встречается в любом возрасте, но наиболее распространен у детей старше 3 лет и подростков: на его долю приходится до 15–30% всех случаев ангины и фарингита [2, 3]. По данным мета-анализа, распространенность БГСА-инфекции у детей до 18 лет с острым фарингитом составляет 37% [95%

доверительный интервал (confidence interval, CI) 32–43]. В младшей возрастной группе частота стрептококкового фарингита меньше и не превышает 24% (95% CI 21–26). Распространенность носительства БГСА у детей без симптомов болезни достигает 12% (95% CI 9–14) [4].

При отсутствии должного лечения стрептококковый фарингит обычно разрешается самостоятельно через 3–5 сут. Несмотря на противоречивые данные о причинно-следственной связи между неадекватно леченым БГСА-фарингитом и развитием осложнений, в настоящее время именно их предупреждение является главной целью терапии [5].

Обоснование целесообразности терапии стрептококкового фарингита вполне рационально, но на практике адекватность лечения определяется точностью диагностики БГСА-инфекции. Большинство случаев фарингита (пациенты с «красным горлом») обусловлено вирусами, протекает доброкачественно и не требует специфического лечения. *S. pyogenes* — абсолютный лидер среди возможных бактериальных возбудителей острого фарингита. Диагностика острого фарингита, таким образом, обычно бывает направлена на дифференцирование вирусной и БГСА-инфекции. Антимикробная терапия при вирусном фарингите не принесет пациенту выздоровления, но может быть полезна при болезни, обусловленной БГСА. Точность этиологической диагностики крайне важна и для предупреждения

T.V. Kulichenko

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis in Children

Acute streptococcal pharyngitis is diagnosed in 15–30% of the patients seeking medical advice for fever and sore throat. The local infection is usually mild/moderate; however, it may result in severe purulent and immunopathological complications. Despite high incidence and prevalence of the disease, the issues of diagnosis and treatment of streptococcal tonsillitis and pharyngitis remain highly discussable. The literature review presents information on the modern diagnostic principles, potential of using express tests to detect *Streptococcus pyogenes* infection and selection of antibacterial therapy of acute streptococcal pharyngitis based on the data of evidence-based studies and systemic reviews. The article emphasizes the most discussable issues of treatment, including antibiotic therapy pattern, and effectiveness of tonsillectomy in the event of chronic or recurrent tonsillitis.

Key words: streptococcal pharyngitis, children, diagnosis, treatment, *Streptococcus pyogenes*, streptatest, express tests.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 104–111)

роста резистентности микробов на фоне необоснованного применения антибактериальных препаратов. Вместе с тем стрептококковый фарингит до настоящего времени остается одной из самых частых причин нерациональной антибиотикотерапии у пациентов всех возрастов. В клинической практике не менее 70% пациентов с болью в горле получают антимикробные препараты [6, 7], хотя болезнь имеет бактериальную этиологию лишь в 15–30% случаев [2, 3].

ДИАГНОСТИКА СТРЕПТОКОККОВОГО ФАРИНГИТА

Фарингит — воспаление слизистой оболочки и подслизистых структур глотки. Острый фарингит является одним из наиболее частых заболеваний у детей во всем мире: его могут вызывать различные вирусные и бактериальные агенты, фарингит может являться единственным симптомом болезни или оставаться одним из проявлений в структуре других симптомов общего заболевания.

Клиническая диагностика

Острый БГСА-фарингит характеризуется определенной клинической картиной. Болезнь обычно манифестирует болью в горле, как правило, начинаясь внезапно. Характерны лихорадка, интоксикация, боль при глотании, головная боль, иногда тошнота, рвота и боли в животе. При осмотре в типичных случаях выявляются яркая эритема небных миндалин и задней стенки глотки (пылающий зев), нередко с экссудативными наложениями на миндалинах, увеличение подчелюстных лимфоузлов. Реже могут отмечаться яркая гиперемия, отек увулы, петехии на твердом небе, скарлатиноподобная сыпь. Ни один из этих симптомов не является патогномоничным для БГСА-фарингита. У многих больных стрептококковый фарингит протекает с умеренно выраженными проявлениями, то есть легче, чем представлено в классическом описании болезни. Необходимо также помнить, что выявление БГСА возможно не только у больного стрептококковым фарингитом, но и у его носителя, обратившегося по поводу интеркуррентной вирусной инфекции. Наличие у пациента с фарингитом таких симптомов, как конъюнктивит, ринит, осиплость голоса, гингивит и стоматит, более характерно для вирусной этиологии болезни.

Клинические симптомы в отдельности или объединенные в клинические шкалы не позволяют отчетливо дифференцировать острый стрептококковый фарингит от вирусных инфекций у детей [8].

Исследование маркеров бактериального воспаления для диагностики стрептококкового фарингита

Использование лабораторных анализов крови — маркеров бактериального воспаления — для диагностики стрептококкового фарингита нецелесообразно. У отдельных детей уровень лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула на этом фоне остаются нормальными. Концентрация С-реактивного белка в крови никак не ассоциируется с тяжестью течения и этиологией фарингита и так же не позволяет дифференцировать пациентов, нуждающихся в антибактериальной терапии [9]. Именно поэтому во многих руководствах рутинное использование маркеров бактериального воспаления для распознавания вирусных и бактериальных фарингитов не рекомендовано [10].

Исследование антистрептококковых антител при БГСА-фарингите

Антистрептококковые антитела (антистрептолизин-О, АСЛ-О) выявляются у пациентов, перенесших инфекцию ранее. Определение титра АСЛ-О рекомендуется лишь при развитии негнойных осложнений инфекции БГСА,

таких как ревматическая лихорадка или острый гломерулонефрит [11]. Для диагностики острого стрептококкового фарингита серологические тесты не используются, поскольку титр АСЛ-О может не достигать максимума даже в течение 3–8 нед после острой инфекции БГСА, либо оставаться очень высоким в течение нескольких месяцев после перенесенного заболевания [12].

Микробиологическая диагностика острого стрептококкового фарингита

Решение о проведении микробиологического исследования у пациента с острым фарингитом основывается на клинической и эпидемиологической характеристике болезни. Контакт с больным фарингитом, обусловленным БГСА, высокая распространенность в популяции инфекции БГСА на момент обращения могут быть высоко значимы для диагностики. Микробиологического исследования обычно не требуется у тех пациентов, у которых вероятность БГСА на основании клинической картины и эпидемиологического анамнеза крайне мала. Избирательность в использовании тестов на БГСА не только повышает долю положительных результатов, но и увеличивает качество диагностики, то есть способствует выявлению действительно страдающих острым стрептококковым тонзиллитом, но не носителей БГСА.

Именно с целью оценки вероятности стрептококкового фарингита и тонзиллита были разработаны специальные клинические шкалы [13–15]. Данные клинические индексы позволяют идентифицировать пациентов с низким риском инфекции БГСА, которым не требуется проведения культурального исследования или экспресс-теста на БГСА. Клинические руководства в разных странах рекомендуют микробиологическое подтверждение БГСА-фарингита (культуральным методом или при помощи экспресс-теста) [16].

Культуральное микробиологическое исследование

Получение культуры на кровяном агаре при исследовании мазков из ротоглотки — стандарт выявления БГСА в глотке, подтверждающий клинический диагноз острого стрептококкового фарингита [17, 18]. При правильном техническом выполнении всех этапов культурального метода чувствительность теста достигает 90–95% при наличии инфекции БГСА [19]. На результат исследования оказывают влияние различные факторы. Одним из наиболее значимых является способ получения биоматериала [20]. Мазок необходимо брать с поверхности обеих небных миндалин (или из лакун), а также с задней стенки глотки, не следует касаться при этом слизистой оболочки других участков ротовой полости. При сборе биоматериала у плохо сотрудничающего или сопротивляющегося пациента при отсутствии иммобилизации шеи можно получить неадекватные образцы. Кроме того, ложноотрицательный результат может быть обусловлен предшествующим приемом антибиотика.

Важное значение имеет продолжительность инкубации: оптимален промежуток времени от 18 до 24 ч при температуре 35–37°C. Дополнительная инкубация при комнатной температуре увеличивает вероятность получения положительного результата культурального исследования. Таким образом, при отрицательном результате посева биоматериала из глотки через 24 ч рекомендует его ревизия через 48 ч [21].

Экспресс-тесты для выявления БГСА

Основным недостатком культурального метода является отсрочка в получении результата как минимум на сутки. Для незамедлительной диагностики инфекции

БГСА непосредственно при обращении пациента были разработаны различные экспресс-тесты для выявления стрептококка группы А. Быстрая идентификация и назначение соответствующего лечения пациенту с фарингитом, обусловленным БГСА, способствуют уменьшению распространения инфекции, а также скорейшему возвращению больного к обычной жизни — в школу или на работу [22, 23]. По сравнению с использованием культурального метода проведение экспресс-тестов у пациентов в отделениях неотложной помощи и амбулаториях привело к значимому росту адекватных лечебных мероприятий при остром стрептококковом фарингите [23].

В основе первых экспресс-тестов лежал метод латекс-агглютинации, обладавший относительно низкой чувствительностью. Новые тесты на основе иммуноферментного анализа выгодно отличаются значительно более высокой чувствительностью и меньшей частотой ложноположительных результатов. Совсем недавно появились экспресс-тесты, идентифицирующие БГСА посредством хемилюминесцентных ДНК-проб и оптического иммуноферментного анализа. В последние годы в России используется преимущественно иммунохроматографический экспресс-тест (Стрептатест, Dectra Pharm, Франция).

Применение экспресс-тестов

Подтверждение БГСА-инфекции при помощи экспресс-теста позволяет быстро принять решение о назначении антибактериальной терапии у пациента с острым фарингитом.

Эффективное применение экспресс-теста для диагностики БГСА-фарингита может быть полезным для оптимизации антибактериальной терапии в случае четкого понимания врачом, у каких пациентов его нужно использовать [24]. Специалисты, не использующие экспресс-тест для диагностики БГСА-фарингита, чаще назначают больным антибиотики [25].

Результаты и культурального исследования, и экспресс-теста могут искажаться при действии различных факторов, например в зависимости от техники взятия биоматериала. Важно, что чувствительность обоих методов возрастает при высокой претестовой вероятности БГСА-фарингита [26]. Ложноотрицательный результат экспресс-теста может быть получен у пациентов, имеющих недостаточную концентрацию антигена, на начальном этапе заболевания, а также являться следствием плохого образца или ненадлежащего хранения мазка. Таким образом, при наличии клинических данных в пользу БГСА-инфекции, но отрицательном результате экспресс-теста необходимо взять новый мазок и протестировать его в культуральном микробиологическом исследовании [27]. Если есть вероятность погрешности при взятии мазка и проведении экспресс-теста, то его можно повторить, тщательно соблюдая правила его выполнения.

Американское общество по инфекционным болезням (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) рекомендует использовать экспресс-тесты для выявления БГСА прежде всего у пациентов с умеренной вероятностью стрептококковой этиологии фарингита, назначать антибактериальное лечение больным с положительным результатом тестирования и воздерживаться от терапии при отрицательном результате экспресс-теста [28]. Детям с отрицательным экспресс-тестом, но высокой

вероятностью БГСА-фарингита рекомендуется проводить дополнительное культуральное исследование. При этом взрослым в такой же ситуации дополнительные микробиологические исследования не назначаются, поскольку частота БГСА-инфекции у них значительно ниже, чем у детей и подростков, а осложнения редки [28]. Клинические рекомендации IDSA и специальные обзоры представляют данные об очень высокой специфичности экспресс-тестов для диагностики БГСА, в то время как чувствительность варьирует в пределах 70–95% [29].

В метаанализе результатов 24 исследований, проведенных в 2000–2009 гг., оценивалась эффективность применения экспресс-тестов для диагностики острого стрептококкового фарингита [30]. В среднем чувствительность метода составила 85% (95% CI 84–87), специфичность 96% (95% CI 96–97). Отношение правдоподобия положительного результата* (Lr+) 22,21 (95% CI 15,12–32,63), отношение правдоподобия отрицательного результата (Lr-) 0,15 (95% CI 0,13–0,18). Таким образом, диагностические характеристики экспресс-тестов для выявления инфекции *S. pyogenes* можно признать удовлетворительными. Поскольку у незначительной части пациентов возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты тестов, в ряде случаев может потребоваться дополнительное культуральное микробиологическое исследование мазков из глотки.

В конце 2014 г. опубликован систематический обзор и метаанализ, включивший 59 исследований (55 766 пациентов), целью которого явилась оценка валидности экспресс-тестов для выявления БГСА у детей и взрослых с острым фарингитом [31]. Чувствительность и специфичность иммунохроматографических тестов в детской популяции были несколько ниже, чем у взрослых, и составили 86 (95% CI 79–92) и 92% (95% CI 88–95), соответственно. У взрослых больных чувствительность иммунохроматографических тестов достигала 91% (95% CI 87–94), а специфичность — 93% (95% CI 92–95).

Следует помнить, что ни культуральное исследование, ни экспресс-тесты не позволяют дифференцировать больных острым стрептококковым фарингитом от бессимптомных носителей БГСА с интеркуррентной вирусной инфекцией. Вместе с тем оба метода позволяют врачу воздержаться от назначения антибактериальной терапии у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований.

Диагностические тесты на БГСА-инфекцию обычно не рекомендованы детям до 3 лет, поскольку для них не характерно развитие ревматической лихорадки, а частота стрептококкового фарингита и тонзиллита в этой возрастной группе очень низка. Тестирование на БГСА детей младше 3 лет может быть обоснованным при наличии у них таких факторов повышенного риска, как, например, наличие старших братьев и сестер с БГСА-инфекцией.

Рутинное использование экспресс-теста или культурального исследования после антибактериального лечения не рекомендуется, однако может быть показано при определенных обстоятельствах.

ЛЕЧЕНИЕ СТРЕПТОКОККОВОГО ФАРИНГИТА

Практика назначения антибактериальной терапии весьма разнообразна среди педиатров всего мира

* Отношение правдоподобия (likelihood ratio) — это отношение вероятности получения положительного результата диагностического теста у больных к вероятности положительного результата теста у здоровых лиц. Отношение правдоподобия для положительного результата теста — это чувствительность, деленная на 1, минус специфичность. Таким образом, отношение правдоподобия отражает одновременно и чувствительность, и специфичность теста. Если отношение правдоподобия положительного результата теста равно 1, то это значит, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как вероятность положительного результата теста у здорового. Если отношение правдоподобия положительного результата теста равно 22, то это значит, что вероятность положительного теста у больного в 22 раза выше, чем вероятность положительного результата теста у здорового.

и не зависит от принятых клинических рекомендаций по ведению пациентов с БГСА-фарингитом. Так, в одном из недавних исследований в США частота неадекватного назначения антибиотиков пациентам с подтвержденным стрептококковым фарингитом составила от 1 до 33% в разных лечебных учреждениях [32]. Кроме того, клинические рекомендации, определяющие принципы антибактериальной терапии стрептококкового фарингита, существенно различаются в разных странах.

Нужно ли назначать антибиотики?

Во многих европейских руководствах назначение антибиотиков рекомендуется лишь пациентам с высоким риском развития осложнений БГСА-инфекции. В других странах, в том числе в США, считается целесообразным проведение антимикробной терапии всем пациентам с верифицированным стрептококковым фарингитом [33]. При таком подходе крайне актуален этиологический диагноз, и использование экспресс-тестов рассматривается как наиболее экономичный и эффективный способ рутинной диагностики.

В систематическом обзоре проанализированы результаты 27 рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 12 000 пациентов [34]. Примерно у половины больных на фоне антибактериальной терапии симптомы лихорадки и боли в горле уменьшились. Наибольшие различия при этом отмечались на 3-й день лечения, но только лишь в том случае, если в посеве был выявлен *S. pyogenes*. При отрицательных результатах культурального исследования антибиотики не сокращали продолжительность симптомов. В среднем антибиотики сокращают продолжительность симптомов ангины на 16 ч, обеспечивая относительную пользу для пациентов. Вместе с тем абсолютная выгода от их использования относительна. Предотвращение гнойных и негнойных осложнений различается в странах с различным уровнем экономического развития. Так, число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 случай болезни или осложненного течения БГСА-инфекции (number needed to treat to benefit, NNTB), очень высоко в развитых странах, однако в странах с низким уровнем жизни NNTB самое низкое и свидетельствует о значительной пользе антимикробной терапии [34]. Показано снижение частоты развития ревматической лихорадки при использовании антибиотиков, а также частоты острого синусита и среднего отита в течение 14 дней после фарингита. Влияние антибактериальной терапии на частоту развития гломерулонефрита оценить не удалось ввиду крайне низкого числа случаев во всей исследуемой когорте больных [34].

Дискуссия о необходимости назначения антибактериальных препаратов при остром фарингите теряет свою остроту при обсуждении ситуации в странах с низким уровнем здравоохранения и экономики. Здесь по-прежнему крайне высока частота развития ревматической лихорадки и гнойных осложнений после неадекватно пролеченного стрептококкового фарингита. Доступность микробиологических и экспресс-тестов в этих странах низкая, поэтому диагностика строится исключительно на клинических шкалах или симптомах. Стратегии «лечить всех с симптомами» или «лечить при сумме баллов по клиническим шкалам больше 2» оказываются наиболее эффективными с точки зрения снижения частоты постстрептококковых осложнений [35].

Влияние антибиотикотерапии на частоту осложнений

Концепция, что антибактериальная терапия стрептококкового фарингита снижает частоту обострений как минимум на 50%, основана на результатах исследований, проведенных много лет назад [5]. Однако, изменение

социально-экономических условий, уровня здравоохранения во многих странах обуславливает изменение структуры заболеваемости и исходов болезней.

В 2014 г. опубликованы данные проспективного наблюдательного когортного исследования (19 829 взрослых пациентов с острым фарингитом), целью которого явилось изучение структуры и частоты осложнений БГСА-инфекции в современных условиях, в том числе при использовании различных режимов антибиотикотерапии [36]. По сути, это уникальное исследование, аналогичных которому в данной области ранее не предпринималось.

Развитие гнойных осложнений стрептококкового фарингита (перитонзиллярный абсцесс, импетиго или целлюлит, средний отит, синусит) было проанализировано при незамедлительном назначении антибиотиков во время визита пациента, отсутствии антибактериальной терапии и отсроченном назначении антибиотиков. Учитывались также повторные визиты к врачам в случае сохранения или возобновления симптомов. Осложнения после перенесенного фарингита развились у 1,4% пациентов, самыми частыми из них (2/3) были средний отит и синусит [36]. При назначении антибактериальной терапии осложнения впоследствии развивались реже, причем при незамедлительной антибиотикотерапии их было меньше, чем при отсроченной (скорректированное отношение шансов, RR, 0,62 против 0,58, соответственно). Повторные визиты в связи с новыми или непрекращающимися симптомами потребовались 15% пациентов, чаще тем, кто не получал антибиотики.

Таким образом, в современных условиях гнойные осложнения острого фарингита развиваются редко. Их риск так же, как и потребность в повторном визите к врачу, ниже при назначении антибактериальной терапии, однако при статистически значимых различиях обращает внимание, что при отсутствии антибиотикотерапии риск осложнений тоже невелик. Авторы делают вывод, что в большинстве случаев взрослым пациентам не следует назначать антибиотики, а отсроченное их назначение имеет практически те же преимущества, что и незамедлительное [36]. Аналогичных исследований в детской популяции не проводилось.

Отсроченное назначение антибиотиков как стратегия снижения частоты необоснованной антибиотикотерапии

Необоснованное назначение антибиотиков при острых респираторных инфекциях может увеличивать число побочных реакций, стоимость лечения и способствовать росту антибактериальной резистентности. Одной из стратегий сокращения ненужного использования антибиотиков является их отсроченное назначение при остром фарингите: только тем больным, у которых симптомы затягиваются и не разрешаются самостоятельно.

В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества проанализированы данные 10 исследований (более 3000 пациентов), в которых сравнивались незамедлительное и отсроченное назначение антибиотиков, а также отсутствие антибиотикотерапии у пациентов с острым фарингитом, кашлем, острым средним отитом, лихорадкой [37]. В центре внимания исследователей находились такие эффекты антибиотикотерапии, как удовлетворенность пациентов, потребность в повторном визите к врачу или в альтернативной терапии. Клиническая картина и прогноз болезни абсолютно не различались при различной тактике назначения терапии у пациентов с кашлем и простудой, тогда как у больных острым средним отитом и острым фарингитом незамедлительное назначение антибиотиков было эффективнее отсроченного

для купирования лихорадки, боли и симптомов интоксикации. Назначение антибактериальных препаратов обуславливало небольшое увеличение частоты побочных лекарственных реакций и не влияло на частоту постинфекционных осложнений. Удовлетворенность пациентов лечением была наиболее высока (92%) при незамедлительном назначении антибиотиков, и не различалась при отсроченном назначении (87%) или отказе в них (83%). Вместе с тем стратегия отсроченного назначения антибиотиков способствовала значительному снижению их использования. Потребность в повторных визитах к врачам не различалась при различных сроках назначения антибактериального лечения [37].

Выбор антибиотика для лечения острого стрептококкового фарингита

Выбор оптимального антибактериального препарата для лечения БГСА-фарингита основан на следующих принципах:

- купирование симптомов (лихорадки, боли);
- сокращение сроков болезни;
- предотвращение рецидивов;
- предотвращение осложнений (гнояных осложнений, острой ревматической лихорадки, постстрептококкового гломерулонефрита).

При остром БГСА-фарингите эффективны многие антибиотики: пенициллин и его аналоги — ампициллин и амоксициллин, цефалоспорины, макролиды и клиндамицин (табл.). Пенициллин и амоксициллин, тем не менее, остаются препаратами выбора, поскольку являются наиболее эффективными, безопасными и относительно дешевыми [38]. Публикаций о пенициллинрезистентных штаммах нет. Эффективность перорального амоксициллина (такой способ введения препарата является оптимальным у маленьких детей) идентична таковой у пенициллина парентерального.

В сравнительных исследованиях была показана эффективность однократного приема амоксициллина по 50 мг/кг в сут (максимум 1000 мг) в течение 10 дней [39, 40]. Режим дозирования амоксициллина 1 раз в день отличался большей приверженностью к лечению пациентов, низкой стоимостью и не уступал по эффективности двукратному приему антибиотика [40]. Возможность

такого курса профилактики острой ревматической лихорадки прописана во многих публикациях, однако пока не получила одобрения в клинических рекомендациях.

Многие исследователи показывают, что цефалоспорины имеют большую эффективность в отношении БГСА по сравнению с пенициллинами [41], однако ни одно руководство стран мира не рекомендует их в качестве препаратов первого выбора [10]. Это связано с большей стоимостью цефалоспоринов, а также с повышенным риском формирования антибиотикорезистентных микробов в процессе их применения [41]. Цефалоспорины являются препаратами второго выбора при лекарственной аллергии на препараты пенициллинового ряда. Однако, их не следует использовать у больных с анафилактическими реакциями на пенициллин из-за высокого риска перекрестной чувствительности. Цефалоспорины могут рассматриваться как альтернатива макролидам в лечении острого БГСА-фарингита и тонзиллита, а также с успехом использоваться при рецидивирующих БГСА-инфекциях [28, 41].

Не рекомендуется использовать тетрациклины в связи с резистентностью к ним БГСА. Сульфонамиды и сульфаметоксазол/триметоприм не приводят к эрадикации БГСА [42]. Фторхинолоны не обладают достаточной активностью в отношении БГСА, поэтому их также не следует назначать. Новые препараты этого ряда отличаются высокой стоимостью и даже при хорошей эффективности не имеют преимуществ перед более дешевыми средствами [43]. Резистентность БГСА к клиндамицину не превышает 1%: он может быть успешно использован как альтернативный препарат, особенно у пациентов с аллергией и анафилаксией на пенициллины и цефалоспорины [26]. Резистентность к азитромицину значительно выросла в последние годы и в разных странах составляет от 1,1 до 97,9% [44], поэтому современная тенденция — это отказ от назначения азитромицина во всех случаях, кроме атипичных инфекций [44]. Возможно использование других препаратов из группы макролидов, так как резистентность к ним пока невысока [45].

Эффективность различных антибактериальных препаратов была проанализирована в систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества в 2013 г. [46]. В сравнительный анализ были включены 17 исследований

Таблица. Варианты антибактериальной терапии острого БГСА-фарингита и тонзиллита [10]

Антибиотик	Доза	Способ введения	Длительность курса
Для пациентов без аллергии на препараты пенициллинового ряда			
Пенициллин V	Дети < 27 кг: по 400 000 ЕД (250 мг) 2–3 раза в день Дети > 27 кг, подростки и взрослые: по 800 000 ЕД (500 мг) 2–3 раза в день	Внутрь	10 дней
Амоксициллин	25 мг/кг 2 раза в день (макс. 1000 мг/сут), или 50 мг/кг 1 раз/сут (макс. 1000 мг/сут)*	Внутрь	10 дней
Бензатин пенициллин	Дети < 27 кг: по 600 000 ЕД Дети > 27 кг, подростки и взрослые: по 1 200 000 ЕД 1 раз	Внутримышечно	1 раз
Для пациентов, страдающих аллергией на пенициллиновые антибиотики			
Цефалексин**	По 20 мг/кг 2 раза в день (макс. 500 мг на прием)	Внутрь	10 дней
Цефадроксил**	По 30 мг/кг (макс. 1 г на прием) 1 раз в день	Внутрь	10 дней
Клиндамицин	По 7 мг/кг 3 раза в день (макс. 300 мг на прием)	Внутрь	10 дней
Азитромицин	По 12 мг/кг 1 раз в первый день (макс. 500 мг), далее по 6 мг/кг 1 раз в день	Внутрь	5 дней
Кларитромицин	По 7,5 мг/кг 2 раза в день (макс. 250 мг на прием)	Внутрь	10 дней

Примечание. * — однократный режим дозирования амоксициллина пока не отражен в аннотациях к лекарственным средствам, содержащим амоксициллин; эффективность такого дозирования показана в ряде клинических исследований; ** — цефалоспорины не следует применять у больных с анафилаксией на пенициллины (см. текст).

(5352 пациента): в одном из них сравнивались эффекты клиндамицина и ампициллина, в остальных — цефалоспоринов (6), макролидов (6), карбапенемов (3) и сульфонамидов (1) с пенициллином. В большинстве исследований различия в клинической эффективности препаратов были незначительными. Частота побочных эффектов была несколько выше у детей при использовании макролидов. Выводом данного систематического обзора стала рекомендация по использованию в качестве препаратов выбора пенициллиновых антибиотиков ввиду их эффективности, безопасности и низкой стоимости [46].

Антибиотики при остром БГСА-фарингите и тонзиллите могут назначаться как *per os*, так и парентерально. Сегодня обычно используются различные пероральные формы амоксициллина, однако при низком сотрудничестве пациента и неуверенности в его способности завершить полноценный курс орального лечения, можно прибегнуть к инъекциям.

Длительность курсов антибиотикотерапии

Клинические рекомендации разных стран определяют амоксициллин и пенициллин препаратами выбора при лечении стрептококкового фарингита. Вместе с тем единого протокола длительности курса лечения нет [47].

Стандартным курсом антибактериальной терапии БГСА-фарингита у детей считается 10-дневное оральное применение препаратов пенициллинового ряда. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества представлен анализ эффективности коротких курсов лечения (от 2 до 6 дней) новыми оральными антибиотиками по сравнению со стандартным (10 дней) курсом терапии пенициллинами [48]. Проанализировано 20 исследований, включивших более 13 000 пациентов со стрептококковым фарингитом. Короткие курсы (3–6 дней) лечения оральными антибиотиками имеют сопоставимую клиническую эффективность с 10-дневными при лечении БГСА-фарингита у детей. В то же время риск отсроченного повторного выявления БГСА был выше при коротких курсах лечения (OR 1,31; 95% CI 1,16–1,48). При исключении исследований, в которых анализировалась эффективность низких доз азитромицина (10 мг/кг), этот риск снижался и не различался со стандартными курсами антибиотикотерапии. Частота таких осложнений, как постстрептококковый гломерулонефрит или ревматическое поражение сердца, статистически не различалась при применении курсов лечения различной продолжительности, однако их было крайне мало, что требует осторожной интерпретации и более масштабных исследований.

В то же время другие авторы показали меньшую эффективность коротких курсов антибиотикотерапии острого БГСА-фарингита в отношении клинических симптомов и бактериологических результатов [49]. В США одобрены к использованию 5-дневные курсы лечения цефдиниром, цефподином и азитромицином. Но широко распространения эта практика не получила.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Для лечения боли в горле у взрослых широко используются аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), у детей рекомендованы только НПВП. Согласно результатам многих исследований, НПВП при этом имеют явное преимущество перед парацетамолом (Ацетаминофен) [50].

Ретроспективные исследования показывают, что частота гнойных осложнений фарингита в последние годы существенно выросла. Отдельными исследователями не исключается, что этот рост связан с применением

пациентами противовоспалительных препаратов (обычно с обезболивающей целью) [51].

Тонзиллэктомия в лечении хронического/рецидивирующего стрептококкового тонзиллита

Хирургическое удаление небных миндалин с/без сопутствующей аденоидэктомии (адено-/тонзиллэктомия) является достаточно частым вмешательством, однако показания к нему остаются противоречивыми. Эффективность операции при хроническом и рецидивирующем остром тонзиллите и ее влияние на частоту и тяжесть последующих эпизодов болезни были проанализированы в систематическом обзоре литературы [52]. В анализ включены 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение эффектов тонзиллэктомии и нехирургического лечения хронического или рецидивирующего тонзиллита у детей ($n = 987$) и взрослых ($n = 156$). У детей после тонзиллэктомии в первый год после операции в среднем отмечено 3 эпизода острого тонзиллита против 3,6 у детей, получавших консервативное лечение. Таким образом, адено-/тонзиллэктомия способствовали снижению числа эпизодов острого тонзиллита у детей в первый год после хирургического вмешательства по сравнению с пациентами, получавшими консервативное лечение. Дети с наиболее тяжелыми проявлениями болезни в предоперационный период имели более выраженный положительный эффект от тонзиллэктомии. В то же время очевидно, что многим детям становилось значительно лучше и без операции. Большое число пациентов выздоравливали спонтанно вне зависимости от назначенного лечения. Потенциальная польза хирургического лечения должна быть сопоставлена с небольшим, но все же значимым риском постоперационных осложнений, таких как ранние и отсроченные кровотечения, а также длительный болевой синдром у взрослых пациентов даже при хорошей аналгезии во время операции.

Тонзилл- и аденоидэктомия не предупреждают и не способствуют уменьшению симптомов обсессивно-компульсивного расстройства и синдрома PANDAS, снижению титров антистрептококковых антител [53]. В то же время тонзиллэктомия может оказывать негативный эффект на местный иммунный ответ [54]. В ряде исследований показано, что частота симптомов БГСА-фарингита снижается в первые два года после оперативного вмешательства в среднем в 3 раза [55, 56], но в течение полугода после тонзиллэктомии отмечается значимое снижение как гуморальных (иммуноглобулины A, M, G), так и клеточных (CD3, CD4, CD8) факторов иммунитета [57, 58]. Эти факты порождают дискуссию о возможном влиянии иммуносупрессии вследствие тонзиллэктомии на персистирование осложнений БГСА-инфекции [53].

Во многих руководствах по лечению БГСА-тонзиллита к хирургическому вмешательству подход остается взвешенным [16]. Тонзиллэктомия может быть показана единичным пациентам с повторными острыми эпизодами БГСА-тонзиллофарингита, частота которых не снижается с течением времени, и для которых нет альтернативного варианта лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципы диагностики и лечения стрептококкового фарингита до настоящего времени не являются едиными. Противоречия существуют не только среди экспертов, но и на уровне клинических протоколов, принятых в разных странах мира. Анализ 10 руководств из стран Северной Америки и Европы показал существование трех различных подходов к проблеме стрептококкового фарингита [59].

Во многих европейских странах считается, что БГСА-фарингит является самокупирующейся болезнью с крайне редкими осложнениями, в связи с чем тестирование для выявления *S. pyogenes* и антибактериальная терапия не требуются. Другая тактика предполагает использование экспресс-тестов и/или назначение эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с высокой вероятностью БГСА-инфекции и исключает и тестирование, и лечение у больных с маленькой вероятностью бактериального фарингита [59]. В третьем случае основная цель — сокращение необоснованного применения антибиотиков: в этом случае получение положительного результата экспресс-теста (или культурального исследования) является обязательным условием для назначения антибактериального лечения [28]. Таким образом, первая точка зрения вообще не предполагает назначения антибактериальной терапии при стрептококковом фарингите, и, следовательно, вопросы этиологической диагностики при таком подходе не важны. Противоречия между двумя другими принципиальными позициями основаны на различных данных о чувствительности и специфичности диагностических методов, в том числе экспресс-тестов. Опубликованные в прошлом году два систематических обзора о валидности современных экспресс-тестов для выявления БГСА показывают сопоставимые результаты [30, 31], характеризующие достаточно высокую диагностическую надежность иммунохроматографических тестов, используемых в настоящее время в нашей стране. Гетерогенность показателей чувствительности и специфичности в различных исследованиях в большей степени связана с различными условиями применения экспресс-тестов и разнообразием популяций, включенных в эти исследования [29, 31].

Какие практические выводы можно сделать на основании представленного обзора литературы? Прежде всего,

необходимо определить собственную точку зрения на проблему стрептококкового фарингита. Хотя в повседневной клинической практике осложненные формы БГСА-инфекции встречаются нечасто, на наш взгляд, говорить о «выжидательной тактике» или отказе от терапии при верифицированном остром стрептококковом фарингите или тонзиллите не следует. Таким образом, мы придерживаемся рекомендаций, предполагающих быструю диагностику и адекватную антибактериальную терапию фарингита как у детей, так и у взрослых в случае подтверждения БГСА этиологии. Вместе с тем мы активно избегаем необоснованного назначения антибактериальных препаратов при респираторных инфекциях у детей. Учитывая высокие диагностические характеристики, доступный в России современный иммунохроматографический экспресс-тест может эффективно использоваться для быстрой диагностики у пациентов с высокой вероятностью бактериального фарингита (прежде всего, это лихорадка и боль в горле). Детям с клиническими признаками БГСА-фарингита и отрицательным экспресс-тестом необходимо взять мазок из глотки для микробиологического культурального исследования и вернуться к решению вопроса о целесообразности антибиотикотерапии по результатам посева. Эмпирическая антибиотикотерапия может быть назначена пациентам с клинической картиной БГСА-фарингита и отрицательным результатом экспресс-теста до получения результатов микробиологического исследования в случае выраженной интоксикации или наличия любых других признаков бактериальной инфекции, которые могут быть расценены врачом как опасные.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. В. Куличенко — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Pfizer, Abbott, а также гонораров за выступление в качестве спикера от компаний Merck, Abbott, Pfizer, Novartis, Satius.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 264–271.
- World Health Organization. Initiative for Vaccine Research (IVR). Bacterial infections. Group A Streptococcus. Accessed March 20, 2013. URL: www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index3.html
- CDC. Acute pharyngitis in adults: physician information sheet (adults). Accessed March 20, 2013. URL: www.cdc.gov/getsmart/campaign-materials/info-sheets/adult-acute-pharyngitis.html
- Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of Streptococcal pharyngitis and Streptococcal carriage in children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 126 (3 Sept. 1): e557–e564.
- Dajani A., Taubert K., Ferrieri P., Peter G., Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young, the american heart association. *Pediatrics*. 1995; 96 (4 Pt. 1): 758–764.
- Linder J.A., Stafford R.S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA*. 2001; 286: 1181–6.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Тер. архив*. 2004; 76 (5): 45–51.
- Shaikh N., Swaminathan N., Hooper E.G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of Streptococcal pharyngitis in children: A systematic review. *Journal of Pediatrics*. 2012; 160 (Issue 3): 487–493.e3.
- Calvino O., Llor C., Gomez F., Gonzalez E., Sarvise C., Hernandez S. Association between C-reactive protein rapid test and group A Streptococcus infection in acute pharyngitis. *J Am Board Fam Med*. 2014 May-Jun; 27 (3): 424–6. Doi: 10.3122/jabfm.2014.03.130315.
- Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.
- Shet A., Kaplan E.L. Clinical use and interpretation of group a streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 420–6; quiz 27–30.
- Johnson D.R., Kurlan R., Leckman J., Kaplan E.L. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 481–90.
- Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981; 1: 239–46.
- Wald E.R., Green M.D., Schwartz B., Barbadora K. A Streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care*. 1998; 14: 109–11.
- Attia M.W., Zaoutis T., Klein J.D., Meier F.A. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 687–91.
- Linder J.A., Chan J.C., Bates D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1374–9.
- Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97: 949–54.
- Snow V., Mottur-Pilson C., Cooper R.J., Hoffman J.R. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 506–8.
- Brien J.H., Bass J.W. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr*. 1985; 106: 781–3.

20. Gerber M.A. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 820–4.
21. Kellogg J.A. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 165–9.
22. Randolph M.F., Gerber M.A., DeMeo K.K., Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1985; 106: 870–5.
23. Gerber M.A., Shulman S.T. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 571–80.
24. Little P., Hobbs F.D., Moore M. et al. Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess*. 2014 Jan; 18 (6): vii–xxv, 1–101. Doi: 10.3310/hta18060.
25. Edouard S., Michel-Lepage A., Raoult D. Does it make sense to detect *Streptococcus pyogenes* during tonsillitis in Europe to prevent acute rheumatic fever? *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct 8. Doi: 10.1111/1469-0691.12802. [Epub ahead of print].
26. Tanz R.R., Shulman S.T., Shortridge V.D. et al. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1794–801.
27. Dingle T.C., Abbott A.N., Fang F.C. Reflexive culture in adolescents and adults with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 1; 59 (5): 643–50. Doi: 10.1093/cid/ciu400. [Epub 2014 May 27].
28. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 1279–1282. Doi: 10.1093/cid/cis847.
29. Куличенко Т.В., Кабалоева А.М., Лашкова Ю.С., Лазарева М.А. Диагностика острого фарингита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (4): 59–66.
30. Ruiz-Aragon J., Rodriguez Lopez R., Molina Linde J.M. Evaluation of rapid methods for detecting *Streptococcus pyogenes*. Systematic review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 391–402.
31. Stewart E.H., Davis B., Clemans-Taylor B.L., Littenberg B., Estrada C.A., Centor R.M. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 4; 9 (11): e111727. Doi: 10.1371/journal.pone.0111727. eCollection 2014.
32. Fierro J.L., Prasad P.A., Localio A.R., Grundmeier R.W., Wasserman R.C., Zaoutis T.E., Gerber J.S. Variability in the diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis by primary care pediatricians. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct; 35 (Suppl. 3): S79–85. Doi: 10.1086/677820.
33. Van Brusselen D., Vlieghe E., Schelstraete P., De Meulder F., Vandeputte C., Garmyn K., Laffut W., Van de Voorde P. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2014 Oct; 173 (10): 1275–83. Doi: 10.1007/s00431-014-2395-2. [Epub 2014 Aug 12].
34. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 5; 11: CD000023. Doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
35. Irlam J.H., Mayosi B.M., Engel M.E., Gaziano T.A. A cost-effective strategy for primary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in children with pharyngitis. *S Afr Med J*. 2013 Sep 3; 103 (12): 894–5. Doi: 10.7196/samj.7244.
36. Little P., Stuart B., Hobbs F.D. et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Mar; 14 (3): 213–9. Doi: 10.1016/S1473-3099 (13)70294-9. [Epub 2014 Jan 17].
37. Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L., Foxlee R., Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4: CD004417. Doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub4.
38. Report of the Committee on Infectious Disease, Pickering L.K., editor. 29th Edition, Group A Streptococcal Infections. *Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics*. 2012. P. 668–80.
39. Clegg H.W., Ryan A.G., Dallas S.D. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 761–7.
40. Lennon D.R., Farrell E., Martin D.R., Stewart J.M. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 474–8.
41. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004; 113: 866–882.
42. Gerber M.A. Antibiotic resistance in group A streptococci. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42: 539–51.
43. Wickman P.A., Black J.A., Moland E.S., Thomson K.S. In vitro activities of DX-619 and comparison quinolones against gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2255–7.
44. Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*. 2012; 129: e798–e802.
45. Kaplan E.L., Gooch I.W., Notario G.F., Craft J.C. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1798–802.
46. Van Driel M.L., De Sutter A.I., Keber N., Habraken H., Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4: CD004406. Doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub3.
47. Zeng L., Zhang L., Hu Z., Ehle E.A., Chen Y., Liu L., Chen M. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One*. 2014 Feb 20; 9 (2): e87711. Doi: 10.1371/journal.pone.0087711. eCollection 2014.
48. Altamimi S., Khalil A., Khalawi K.A., Milner R.A., Pusic M.V., Al Othman M.A. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15; 8: CD004872. Doi: 10.1002/14651858.CD004872.pub3.
49. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Matthaiou D.K. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: A meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 880–889.
50. Weber R. Pharyngitis. *Prim Care*. 2014 Mar; 41 (1): 91–8. Doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010. [Epub 2013 Nov 21].
51. Demeslay J., De Bonnecaze G., Vairel B. et al. Possible role of anti-inflammatory drugs in complications of pharyngitis. A retrospective analysis of 163 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014 Nov; 131 (5): 299–303. Doi: 10.1016/j.anorl.2013.08.005. [Epub 2014 Oct 23].
52. Burton M.J., Glasziou P.P., Chong L.Y., Venekamp R.P. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 19; 11: CD001802. Doi: 10.1002/14651858.CD001802.pub3.
53. Murphy T.K., Lewin A.B., Parker-Athill E.C., Storch E.A., Mutch P.J. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (8): 834–838.
54. Johansson E., Hultcrantz E. Tonsillectomy-clinical consequences twenty years after surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67: 981–988.
55. Stewart T., McDonald R., Currie B. Acute rheumatic fever: adherence to secondary prophylaxis and follow up of Indigenous patients in the Katherine region of the Northern Territory. *Aust J Rural Health*. 2007; 15: 234–240.
56. Baugh R.F., Archer S.M., Mitchell R.B. et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144: S1–30.
57. Ikinciogullari A., Dogu F., ikinciogullari A. et al. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 66: 251–257.
58. Kaygusuz I., Alpay H.C., Gudekmerdan A. et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 445–449.
59. Matthys J., De Meyere M., van Driel M.L., De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med*. 2007; 5: 436–443. Doi: 10.1370/afm.741.